

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391284 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.03(51) Int. Cl. C07D 215/54 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.10.27

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

(31) 63/106,557; 63/106,858

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.28

Ли Шницзе, Сингх Раджиндер, Шолл
Томас Дж., Стаер Петер (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/056869

(74) Представитель:

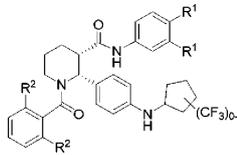
(87) WO 2022/093971 2022.05.05

Медведев В.Н. (RU)

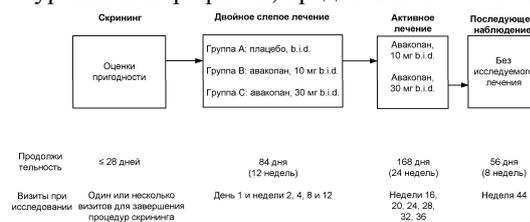
(71) Заявитель:

КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(57) В изобретении представлены способы лечения субъекта, страдающего кожным воспалительным заболеванием, обусловленным изменением уровня нейтрофилов, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое вариативное положение определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кожное воспалительное заболевание, обусловленное изменением уровня нейтрофилов, представляет собой гнойный гидраденит (HS).



A1

202391284

202391284

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577426EA/072

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущество приоритета согласно § 119(e) 35 U.S.C. на основании предварительной заявки на патент США с серийным номером 63/106557, поданной 28 октября 2020 года, и предварительной заявки на патент США с серийным номером 63/106858, описание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМЫХ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

[0002] НЕ ПРИМЕНИМО

ССЫЛКА НА "ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦУ ИЛИ ПРИЛОЖЕНИЕ К ПЕРЕЧНЮ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ, ПРЕДСТАВЛЕННОЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ

[0003] НЕ ПРИМЕНИМО

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Гнойный гидраденит (HS), также называемый инверсное акне, представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся образованием воспалительных узелков, абсцессов, пазух и фистул, и рубцеванием кожи, чаще всего в областях, богатых апокриновыми железами, таких как подмышечная впадина, подгрудная область, паховая область, промежность и перианальная область. В своих средних и тяжелых формах HS истощает и вызывает значительный дискомфорт, боль, тревогу и депрессию, а также ухудшение качества жизни.

[0005] Точная причина HS не установлена, хотя генетические дефекты в гене, кодирующем гамма-секретазу, были описаны у субъектов с HS. Потенциальные белки-мишени включают Notch, E-кадгерин и никастрин. Notch играет важную роль в развитии волосяных фолликулов, а дефект в Notch может привести к образованию эпидермальных кист, дисрегуляции нормальных опосредованных T-клетками иммунных ответов и подавлению индуцированных Toll-подобным рецептором-4 провоспалительных опосредованных макрофагами цитокиновых ответов (Radtke et al, 2010; Wang et al, 2010). Курение и ожирение связаны с HS (Prens and Deckers, 2015), а также с чрезмерным потоотделением, дисфункцией андрогенов или возможными генетическими причинами. Некоторые сообщения предполагают, что HS, по меньшей мере частично, является опосредованным нейтрофилами заболеванием.

[0006] Современная терапия для субъектов с HS предусматривает местные и системные антибиотики, обезболивающие и средства против TNF- α , такие как адалимумаб. Другие лекарственные средства, такие как циклоsporин А, дапсон и изотретиноин, применяют с ограниченным успехом (Napolitano et al, 2017). Несмотря на

доступные варианты лечения, большинство пациентов отвечают лишь частично и/или временно.

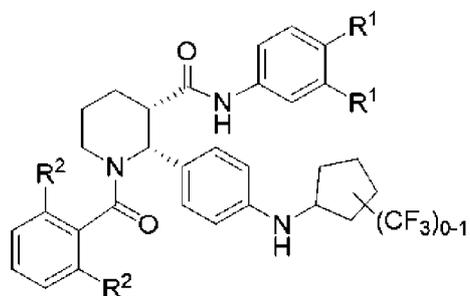
[0007] Недавний вариант лечения, усовершенствованный в US 2018/0280530 и US 2018/028425, представляет собой применение C5a-нацеливающегося антитела для лечения пациентов, страдающих от HS. Известно, что C5a является мощным хемотактическим анафилотоксином, а связывание C5a с C5aR модулирует перенос, миграцию и активацию лейкоцитов. Однако прямое нацеливание антитела на C5a нарушает не только ось C5a/C5aR, но также нарушает связывание C5a с рецептором C5L2. Путь C5a/C5L2 включает полезные биологические функции, включая ограничение или подавление провоспалительного ответа, вызванного C5a. (Gerard et al. J Biol Chem. 2005. 280(48):39677-80, Wang et al. J Immunol. 2013. 191(8):4001-9). Фактически, было показано, что нарушение пути C5a-C5L2 усугубляет воспаление, что приводит к более тяжелой реакции на C5a. (Xiao et al. J Am Soc Nephrol. 2014. 25(2):225-31, Karsten et al., Front Immunol. 2018, 15;9:488). Таким образом, прямое нацеливание на C5a включает блокирование сигнальных путей, связанных со смягчением ответа C5a.

[0008] Более того, лечение антителами имеет и другие недостатки, такие как необходимость внутривенной доставки, возможность выработки у пациентов человеческих антихимерных антител (НАСА), необходимость для пациентов ездить в медицинский центр для получения лечения и снижение приверженности пациентов.

[0009] Таким образом, в уровне техники сохраняется потребность в идентификации и разработке перорально доступных соединений, пригодных для лечения гнойного гидраденита (HS) и родственных кожных воспалительных заболеваний, обусловленных изменением уровня нейтрофилов, которые не блокируют ось C5a/C5L2, тем самым сохраняя полезные функции пути C5L2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения кожного воспалительного заболевания, обусловленного изменением уровня нейтрофилов, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I,



или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ и R² определены в данном документе.

[0011] В некоторых вариантах осуществления кожное воспалительное заболевание, обусловленное изменением уровня нейтрофилов, представляет собой гнойный гидраденит

(HS).

[0012] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество формулы I представляет собой общую суточную дозу от 5 до 200 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество формулы I представляет собой общую суточную дозу от 60 мг до 20 мг.

[0013] Другие цели, особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники из следующих подробного описания и фигур.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На фиг. 1 показана схема плана исследования фазы II.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общие сведения

[0015] В настоящем изобретении предусмотрены соединения и режимы дозирования для лечения гнойного гидраденита и конкретных групп пациентов, подверженных ему. Соединения в описанных в данном документе способах специфически нацелены на C5aR и не нарушают взаимодействие C5a-C5L2. Преимущественно, ингибиторы C5aR, раскрытые в данной заявке, эффективно модулируют миграцию и активацию нейтрофилов путем блокирования взаимодействия C5a-C5aR, не блокируя при этом ось C5a-C5L2. Не привязываясь к какой-либо конкретной теории, считают, что соединения, связывающиеся с C5aR, исключают вредные эффекты прерывания оси передачи сигналов C5a-C5L2. Это дает субъектам, получающим лечение от гнойного гидраденита, и субпопуляциям с ними пользу от провоспалительно-подавляющей активности оси C5a-C5L2.

II. Определения

[0016] Используемый в данном документе термин "проведение лечения" или "лечение" охватывает как лечение, модифицирующее заболевание, так и симптоматическое лечение, которое может быть либо профилактическим (т. е. до появления симптомов, чтобы предупредить, задержать симптомы или уменьшить их тяжесть), либо терапевтическим (т. е. после появления симптомов, чтобы уменьшить тяжесть и/или продолжительность симптомов). Способы лечения, представленные в данном документе, включают, как правило, введение пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений, представленных в данном документе. Подходящие пациенты предусматривают пациентов, страдающих от или предрасположенных к {т. е. профилактическое лечение) нарушению или заболеванию, определенному в данном документе. Типичные пациенты для лечения, описанного в данном документе, предусматривают млекопитающих, в частности приматов, особенно людей. Другие подходящие пациенты предусматривают одомашненных животных-компаньонов, таких как собака, кошка, лошадь и т. п., или домашний скот, такой как крупный рогатый скот, свинья, овца и т. п.

[0017] Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемые соли"

включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа трехвалентного, железа двухвалентного, лития, магния, марганца трехвалентного, марганца двухвалентного, калия, натрия, цинка и т. п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, встречающиеся в природе амины и т. п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т. п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены путем приведения нейтральной формы таких соединений в контакт с достаточным количеством необходимой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, фосфорная, одноосновная фосфорная, двухосновная фосфорная, серная, одноосновная серная, йодистоводородная или фосфорные кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновая или галактуноровая кислоты и т. п. (см., например, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

[0018] Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем обеспечения контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в

полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0019] В дополнение к формам солей, в настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые представляют собой соединения в форме пролекарства. Пролекарства описанных в данном изобретении соединений представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами *in vivo* среде. Например, пролекарства могут быть медленно превращены в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0020] Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом все физические формы являются эквивалентными для вариантов применения, предусмотренных в настоящем изобретении, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения.

[0021] Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, отдельные энантиомеры) охвачены объемом настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения.

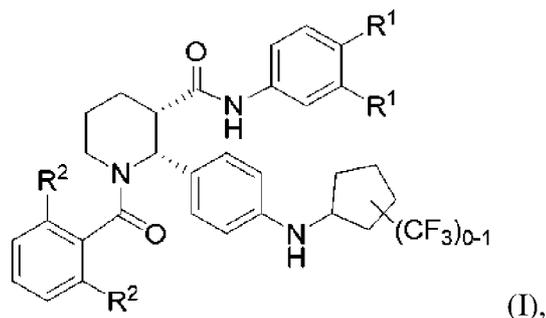
[0022] Используемая в данном документе волнистая линия " ~~~~ ", которая пересекает одинарную, двойную или тройную связь в любой химической структуре, изображенной в данном документе, представляет собой точечное присоединение одинарной, двойной или тройной связи к остальной части молекулы.

III. Подробное описание вариантов осуществления

A. Способы лечения

[0023] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения кожного воспалительного заболевания, обусловленного изменением уровня нейтрофилов, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение

указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I,



или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , Cl , 1-пирролидина, $-O-CH(CH_3)_2$ и CH_2OH ; и

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 и F .

[0024] Кожные воспалительные заболевания, обусловленные изменением уровня нейтрофилов, представляют собой класс заболеваний, которые, по меньшей мере частично, обусловлены чрезмерной активностью или неадекватной активацией нейтрофилов. Предусмотренные в данном документе способы особенно полезны при лечении гнойного гидраденита (HS), заболевания, которое опосредовано, по меньшей мере частично, активностью нейтрофилов. Однако способы лечения, рассматриваемые в данном раскрытии, не ограничиваются HS и дополнительно предусматривают родственные кожные воспалительные заболевания, обусловленные изменением уровня нейтрофилов, такие как синдром Свита (SS), гангренозная пиодермия (PG), PAPA (гнойный артрит, PG и акне), PASH (PG, акне и гнойный гидраденит), субкорреальный пустулез, дерматоз (SPD), PAPASH (гнойный артрит, акне, PG и гнойный гидраденит), стойкая возвышающаяся эритема (EED), нейтрофильный панникулит, синдром приобретенного буллезного эпидермолиза; ревматоидный нейтрофильный дерматит, семейная средиземноморская лихорадка, эритема, синдром Шницлера, синдром кишечного-ассоциированного дерматоза-артрита (BADAS), SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеоит), ассоциированные с криопирином расстройства и подагра.

[0025] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I применяют для лечения гнойного гидраденита (HS).

[0026] Определенные субпопуляции субъектов могут удивительно хорошо отвечать на лечение соединениями формулы I. Например, в некоторых вариантах осуществления женщины значительно лучше отвечали на лечение по сравнению с мужчинами. В некоторых вариантах осуществления молодые субъекты (например, в возрасте 50 лет или моложе) значительно лучше отвечали на лечение по сравнению с пожилыми субъектами (например, в возрасте 51 года или старше). В некоторых вариантах осуществления субъекты с диагнозом гнойный гидраденит III стадии согласно баллу по шкале Херли отвечали значительно лучше, чем субъект с менее тяжелыми формами. В некоторых вариантах осуществления субъекты, ранее получавшие лекарственное средство против TNF- α (например, адалимумаб или инфликсимаб), неожиданно отвечали лучше по

сравнению с теми, кто ранее не получал лекарственное средство против TNF- α . В некоторых вариантах осуществления субъекты, которые одновременно получали лечение антибиотиками (например, доксициклином или миноциклином), неожиданно отвечали лучше по сравнению с субъектами, не получавшими сопутствующей антибиотикотерапии. В каждом из вышеприведенных вариантов осуществления еще есть другие варианты осуществления, в которых авакопан вводят в виде соединения формулы I либо в дозе 10 мг bid, либо в дозе 30 мг bid.

[0027] В некоторых вариантах осуществления субъекты с диагнозом гнойный гидраденит III стадии согласно баллу по шкале Херли отвечали значительно лучше, чем субъекты с менее тяжелыми формами. В некоторых вариантах осуществления субъекты, ранее получавшие лекарственное средство против TNF- α (например, адалимумаб или инфликсимаб), неожиданно отвечали лучше по сравнению с теми, кто ранее не получал лекарственное средство против TNF- α . В каждом из этих вариантов осуществления лечение является эффективным когда авакопан вводят в количестве 30 мг bid.

[0028] При сравнении субпопуляций пациентов можно применять различные клинически определенные показатели. Например, значительные улучшения можно наблюдать путем измерения одного или нескольких из следующих показателей: количество абсцессов и воспалительных узелков (AN), общая оценка кожной боли (NRS) субъекта, доля субъектов с обострением во время лечения, доля субъектов которые получали пероральную спасательную антибиотикотерапию или внутривенную спасательную инъекцию Kenalog[®], изменение балла по модифицированной шкале Сарториуса, изменение балла IHS4, изменение общей оценки врача при гнойном гидрадените (HS-PGA), изменение балла тяжести заболевания при гнойном гидрадените (HSBOD), изменение дерматологического индекса качества жизни университета Кардиффа или в опроснике DLQI, изменение в опроснике снижения продуктивности работы и активности: конкретная проблема со здоровьем (WPAI:SHP), достижение клинического ответа на гнойный гидраденит (HiSCR) (HiSCR определяют как уменьшение количества абсцессов и воспалительных узелков (AN) на по меньшей мере 50% и отсутствие увеличения количества абсцессов и отсутствие увеличения количества дренирующих фистул) и т. д.

[0029] Согласно измерению количества абсцессов и воспалительных узелков (AN), популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля популяции, которая достигает снижения количества AN, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25%. или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0030] Согласно измерению по общей оценке кожной боли (NRS), популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигающих по меньшей мере 30% снижения общей оценки кожной боли (NRS) субъекта, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или более, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию. Для анализа NRS30 еженедельные

средние значения сильнейшей кожной боли, зарегистрированные субъектами за каждый 24-часовой период в ежедневных дневниках, будут рассчитывать для каждого из соответствующих исследовательских визитов.

[0031] Согласно измерению по доле субъектов с обострением во время лечения, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля популяции, у которой не возникает обострения во время лечения, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0032] Согласно измерению по доле субъектов, получавших пероральную спасательную антибиотикотерапию или внутривенную спасательную инъекцию Kenalog[®], популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, где доля популяции, не получающая пероральную спасательную антибиотикотерапию во время лечения, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0033] Согласно измерению по изменению балла по модифицированной шкале Сарториуса, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают в себя те, в которых доля субъектов, достигших снижения по меньшей мере на 4 или 5 баллов по модифицированной шкале Сарториуса, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0034] Согласно измерению по изменению балла по шкале IHS4, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигших снижения балла по шкале IHS4 на по меньшей мере 4 или 5 баллов, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию. В некоторых вариантах осуществления субъекты с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли значительно лучше отвечают на лечение по сравнению с субъектами, не имеющими гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигших снижения на по меньшей мере 4 или 5 баллов по шкале IHS4 субъекта, составляет на по меньшей мере 10% больше, чем доля субъектов, не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигших снижения на по меньшей мере 4 или 5 баллов по шкале IHS4 субъекта, составляет на по меньшей мере 15% больше, чем доля субъектов, не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигших снижения на по меньшей мере 4 или 5 баллов по шкале IHS4 субъекта, составляет на по меньшей мере 20% больше, чем доля субъектов,

не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением.

[0035] Согласно измерению по изменению балла по шкале HS-PGA, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигших снижения балла по шкале HS-PGA на по меньшей мере 2 или 3 балла, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0036] Согласно измерению по изменению балла по шкале HSBOD, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигших снижения балла по шкале HSBOD на по меньшей мере 2 или 3 балла, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0037] Согласно измерению по изменению балла по опроснику DLQI, популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигших снижения балла по опроснику DLQI на по меньшей мере 4 или 5 баллов, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

[0038] Согласно изменению по опроснику снижения продуктивности работы и активности: конкретная проблема со здоровьем (WPAI:SHP) популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля субъектов, достигающих снижения по меньшей мере 15% по WPAI:SHP, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем доля субъектов, не входящих в определенную популяцию.

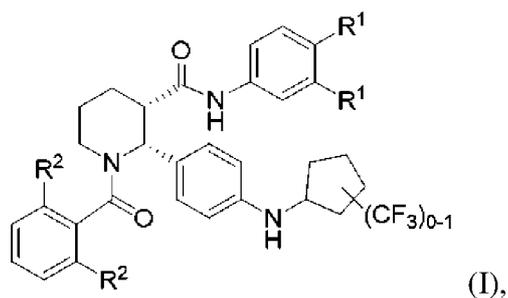
[0039] Согласно измерению по клиническому ответу гнойного гидраденита (HiSCR), популяции субъектов, которые значительно лучше отвечают на лечение, включают те, в которых доля популяции, которая достигает оценки HiSCR, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20 или 25% или больше, чем популяция субъектов, не входящих в определенную популяцию. В некоторых вариантах осуществления субъекты с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли значительно лучше отвечают на лечение по сравнению с субъектами, не имеющими гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли. В некоторых вариантах осуществления субъекты с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли значительно лучше отвечают на лечение по сравнению с субъектами, не имеющими гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигающая оценки HiSCR, на по меньшей мере 10% больше, чем доля субъектов, не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли, после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигающая оценки HiSCR, на по меньшей мере 15% больше, чем доля

субъектов, не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли, после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением. В некоторых вариантах осуществления доля субъектов с гнойным гидраденитом III стадии согласно баллу по шкале Херли, достигающая оценки HiSCR, на по меньшей мере 20% больше, чем доля субъектов, не имеющих гнойного гидраденита III стадии согласно баллу по шкале Херли, после 12 недель лечения по сравнению с исходным значением.

[0040] Наблюдаемые клинические изменения в популяциях и субпопуляциях могут варьироваться в зависимости от периода времени для сравнения. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня ко 2 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 4 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 8 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 12 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 16 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 20 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 24 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 28 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 32 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 36 неделе. В некоторых вариантах осуществления сравнение в предыдущих абзацах представляет собой переход от 1 дня к 44 неделе.

[0041] Терапевтически эффективное количество будет зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного применяемого соединения, заболевания, которое подлежит лечению, и, в некоторых вариантах осуществления, конкретных аспектов индивидуума, получающего лечение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от приблизительно 5 до 200 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от приблизительно 10 до 150 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от приблизительно 15 до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от приблизительно 20 до 60 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу приблизительно 40

[0043] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль имеют структуру:

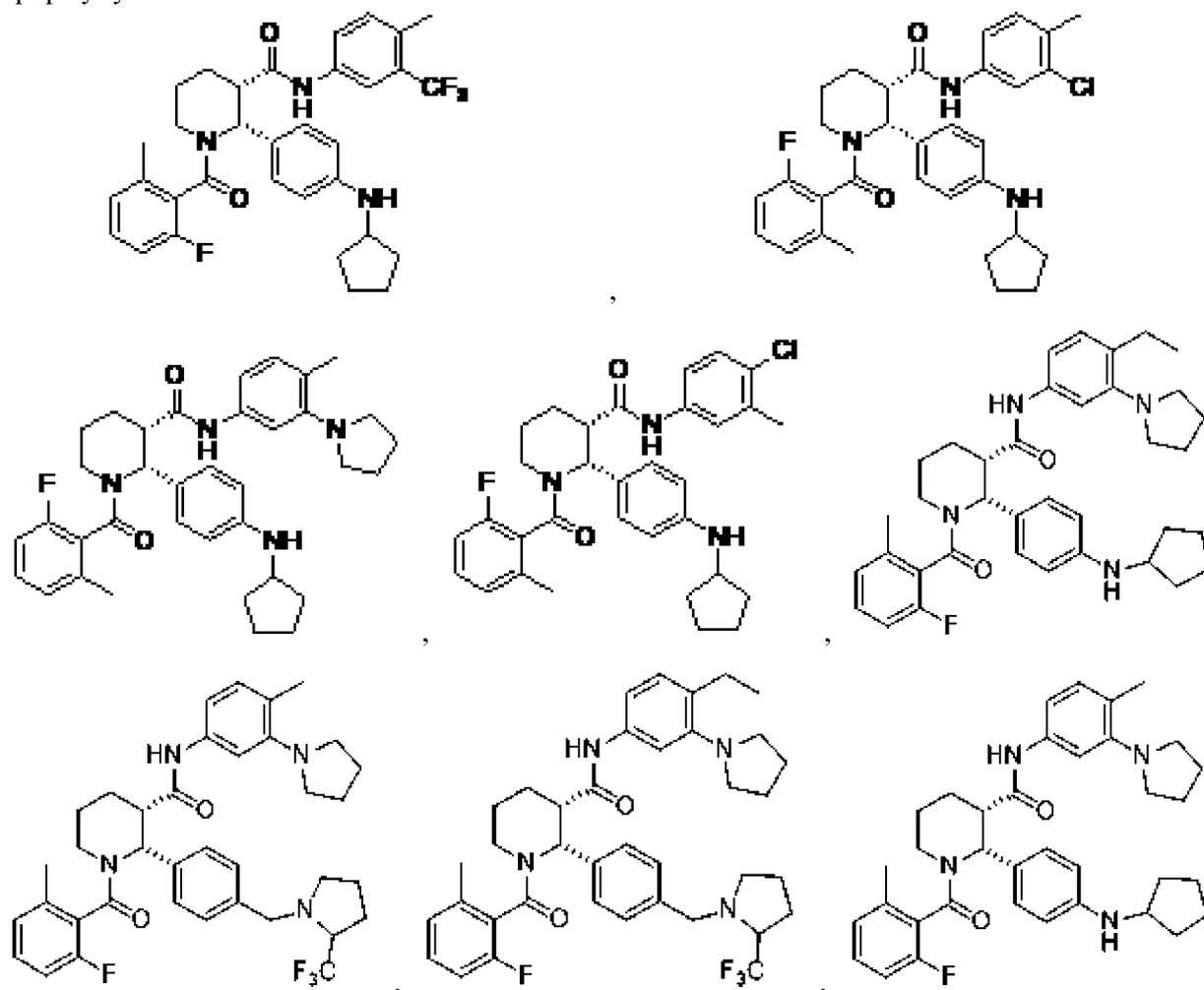


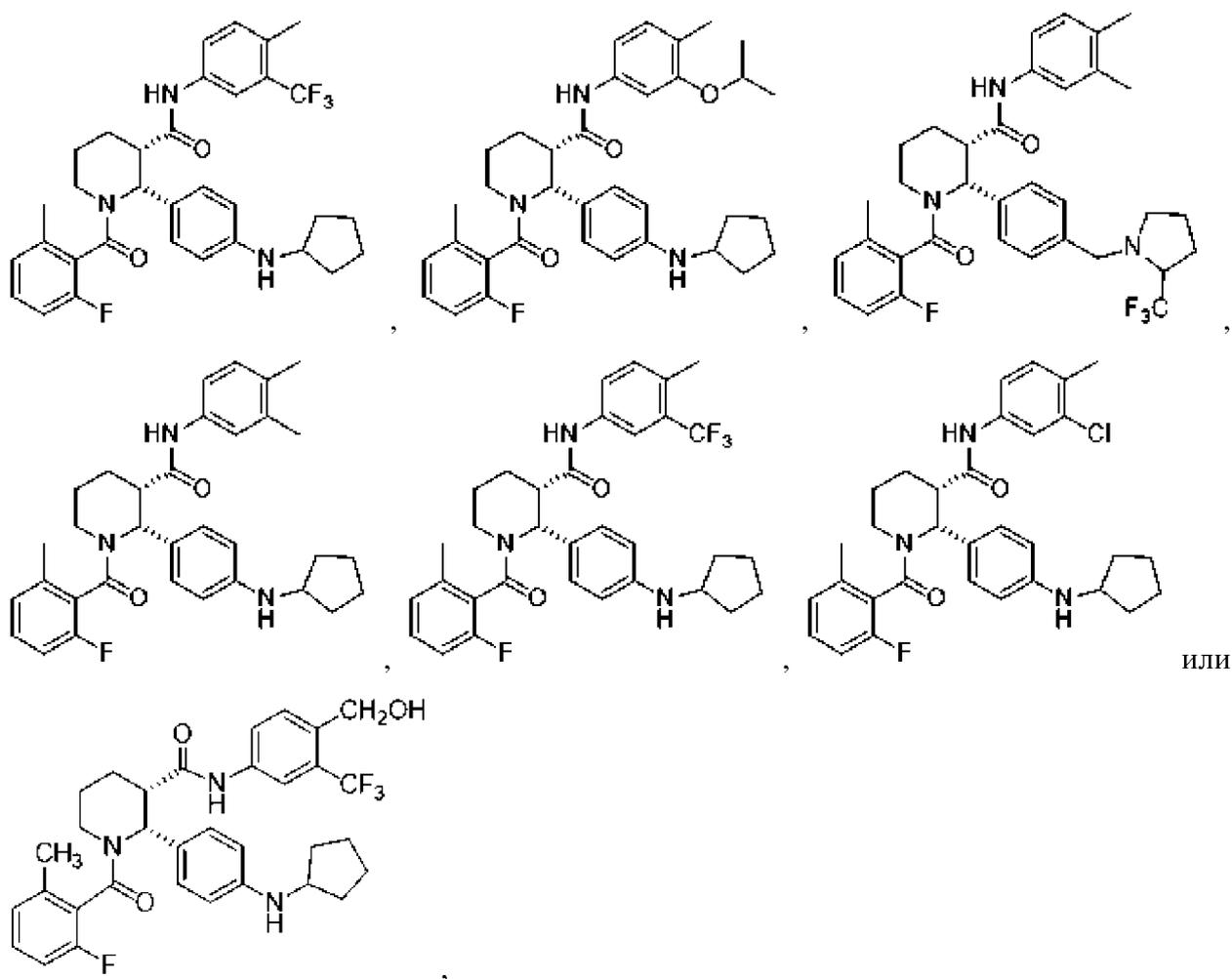
где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , Cl , 1-пирролидина, $-O-CH(CH_3)_2$ и CH_2OH ; и

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 и F .

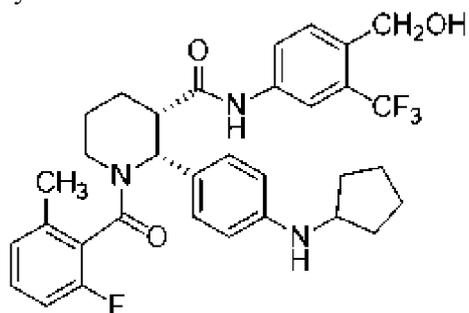
[0044] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу:





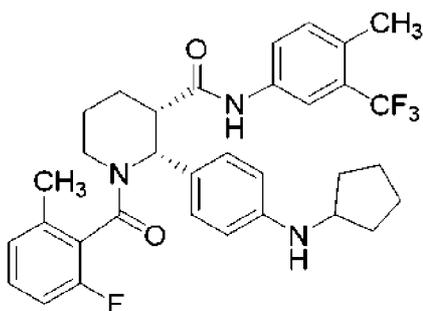
или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

[0045] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет формулу:



или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой авакопан, при этом характеризуется формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0047] Соединения формулы (I), описанные в данном документе, можно получать в соответствии со способами, описанными в WO 2010/075257, WO 2011/163640 и WO 2016/053890, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки для всех целей. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в одной из этих ссылок.

C. Способы введения

[0048] Как правило, способы лечения, предусмотренные в данном документе, включают введение пациенту эффективного количества соединения в конкретных дозах и в конкретные сроки для эффективного лечения гнойного гидраденита (HS) или кожного воспалительного заболевания, характеризующимся наличием нейтрофилов. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту (например, человеку) перорально. Схемы лечения могут варьироваться в зависимости от применяемых соединения и способа введения, но предпочтительна частота введения 4 раза в сутки или меньше. В некоторых вариантах осуществления применяют схему дозирования 2 раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления применяют схему дозирования 1 раз в сутки.

[0049] Количество времени, в течение которого индивидуум получает лечение, будет зависеть от множества факторов, в том числе заболевания, которое подлежит лечению, а также возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения и способа введения соединения. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 26 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лечение в течение 52 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект получает постоянное лечение.

[0050] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 10 мг авакопана два раза в сутки, до общей суточной дозы 20 мг.

[0051] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 15 мг авакопана два раза в сутки, до общей суточной дозы 30 мг.

[0052] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 20 мг авакопана два раза в сутки, до общей суточной дозы 40 мг.

[0053] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 25 мг авакопана два раза в сутки, до общей суточной дозы 50 мг.

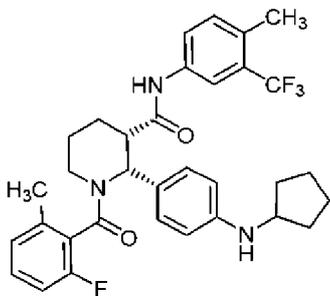
[0054] В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят 30 мг

авакопана два раза в сутки, до общей суточной дозы 60 мг.

[0055] В некоторых аспектах вводят терапевтически эффективное количество.

D. Составы капсул с твердым раствором формулы I

[0056] В некоторых вариантах осуществления в способах, описанных в данном документе, применяли составы капсул с твердым раствором, содержащие авакопан в виде свободного основания в его нейтральной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(авакопан)

и среду-носитель, содержащую

по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB), составляющее по меньшей мере 10, и

по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий точку плавления 37°C или выше.

[0057] Как правило, подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, предусматривают (a) производные полиоксиэтилена касторового масла и (b) полиоксиэтиленовые производные эфиров полиолов, где производное полиоксиэтилена эфира полиола получают из жирной кислоты, содержащей от приблизительно 8 до приблизительно 22 атомов углерода. Атомы углерода жирной кислоты могут включать одну или несколько точек ненасыщенности или одну или несколько точек замещения (например, рицинолевая кислота).

[0058] В некоторых вариантах осуществления подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, представляют собой полимеры макрогала-глицерингидроксистеарата, такие как полиоксиэтилен 40 касторовое масло, полиоксиэтилен 40 гидрогенизированное касторовое масло (также известное как макрогол-глицерингидроксистеарат 40, предыдущее торговое название Cremophor® RH40 и его нынешнее торговое название Kolliphor® RH40), макроголглицерина рицинолеат (также известный как полиэтоксиэтилен 35 касторовое масло, по его предыдущему торговому названию Cremophor® EL и по его текущему торговому названию Kolliphor® EL), макрогол-15-гидроксистеарат (также известный по его предыдущему торговому названию Solutol® HS 15 и его текущее торговое название Kolliphor HS15), полиоксиэтилен 60 касторовое масло, полиоксиэтилен 60 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксиэтилен 100 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксиэтилен 200 касторовое масло,

полиоксиэтилен 200 гидрогенизированное касторовое масло.

[0059] Подходящими водорастворимыми солюбилизаторами, имеющими точку плавления 37°C или выше, могут быть полиэтиленгликоли (PEG) характеризующиеся минимальной средней молекулярной массой 1000 и максимальной средней молекулярной массой 20000. Типичные полиэтиленгликоли, применяемые в качестве солюбилизаторов в настоящем изобретении, представляют собой PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000 и PEG-20000. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор представляет собой PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор представляет собой PEG-4000.

[0060] В качестве водорастворимых солюбилизаторов, имеющих температуру плавления 37°C или выше, также пригодны твердые полоксамеры, также известные как полоксамерполиолы характеризующиеся значениями средней молекулярной массы от 6000 до 18000 или под их торговым названием Pluronic®, которые имеют формулу $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$. Примерами подходящих полоксамеров являются полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 338 и полоксамер 407.

[0061] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB), составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий точку плавления 37°C или выше, представляют собой один компонент. Такой компонент предусматривает цепь гидрофильного полиэтиленгликоля (PEG), присоединенную к липофильному компоненту жирной кислоты или жирного спирта (например, макрогол-глицерингидроксистеарат). Чем больше длина цепи PEG, т. е. чем выше значение HLB, тем более вероятно, что произойдет диссоциация между цепью PEG и липофильным компонентом. Такие однокомпонентные среды-носители обеспечивают неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и свободные полимерные цепи PEG, действующие как водорастворимые солюбилизаторы.

[0062] Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что капсульный состав, содержащий неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и водорастворимый солюбилизатор, имеющий точку плавления 37°C или выше, обеспечивает так называемую самоэмульгирующуюся или саморастворяющуюся систему. При пероральном введении оболочка капсулы растворяется в желудочно-кишечном тракте с последующим растворением солюбилизующего средства в желудочном соке с одновременным образованием мицелл, содержащих молекулярно растворенный авакопан. Таким образом, образуется микроэмульсия или наноэмульсия, которая позволяет авакопану оставаться в растворе, несмотря на то, что он окружен желудочной жидкостью, имеющей значение pH 3 или выше, при котором авакопан обычно нерастворим.

[0063] В некоторых вариантах осуществления составы капсул с твердым раствором, содержат авакопан в виде свободного основания, в его нейтральной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и среду-носитель, при этом указанная среда-носитель содержит макрогол 40-глицерингидроксистеарат и PEG-4000.

[0064] В некоторых вариантах осуществления среда-носитель составляет от приблизительно 97 до 99% по массе от общей массы заполнения указанной капсулы с твердым раствором. В некоторых вариантах осуществления среда-носитель составляет приблизительно 98% по массе от общей массы заполнения указанной капсулы с твердым раствором.

[0065] В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором содержит от приблизительно 1 до 3% авакопана по массе от общей массы заполнения указанной капсулы с твердым раствором. В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором содержит от приблизительно 1 до 2,8% авакопана по массе от общей массы заполнения указанной капсулы с твердым раствором. В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором содержит приблизительно 2% авакопана по массе от общей массы заполнения указанной капсулы с твердым раствором.

[0066] В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 30:70 до 65:35, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 30:70 до 65:35. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 35:65 до 65:35, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 35:65 до 65:35. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 45:55 до 55:45, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 45:55 до 55:45. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 50:50, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте

осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 50:50. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 40:60, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 40:60. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 30:70, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 30:70.

[0067] В некоторых вариантах осуществления общая масса заполнения указанной капсулы с твердым раствором составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления общая масса заполнения указанной капсулы с твердым раствором составляет от приблизительно 130 мг до приблизительно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления общая масса заполнения указанной капсулы с твердым раствором составляет от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг. В некоторых вариантах осуществления общая масса заполнения указанной капсулы с твердым раствором составляет приблизительно 500 мг.

[0068] В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором не предусматривает этанол.

[0069] В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором находится в капсуле размером № 00, № 0, № 1, № 2, № 3, № 4 или № 5. В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором находится в капсуле размером № 00. В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором находится в капсуле размером № 0. В некоторых вариантах осуществления капсула с твердым раствором находится в капсуле размером № 1.

[0070] В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой твердую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой мягкую капсулу.

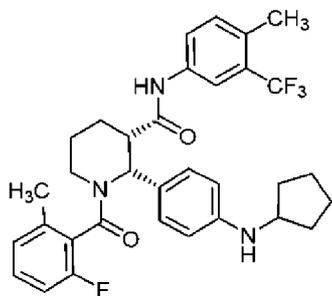
[0071] Капсулы по настоящему изобретению могут быть запечатаны с применением известных из уровня техники технологий. Например, желатиновая запечатывающая лента, содержащая пластификатор, такой как полисорбат 80, может быть использована для запечатывания капсул раскрытых в данном документе.

Е. Способ получения капсулы с твердым раствором формулы I

[0072] Составы капсул с твердым раствором, описанные в данном документе, изготавливают путем заполнения капсул с твердой оболочкой подогретым раствором

лекарственного средства. После заполнения капсул подогретым раствором лекарственного средства раствор затвердевает и образует аморфную матрицу.

[0073] В некоторых аспектах приведенные в данном документе представляют собой способы получения капсулы с твердым раствором, содержащей авакопан в виде свободного основания, в его нейтральной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(авакопан),

и среду-носитель, содержащую

по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB), составляющее по меньшей мере 10, и

по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий точку плавления 37°C или выше;

при этом указанный способ включает

- (a) плавление среды-носителя;
- (b) объединение расплавленной среды-носителя, полученной в ходе стадии (a), с авакопаном с образованием раствора лекарственного средства;
- (c) инкапсулирование раствора лекарственного средства в оболочку капсулы и
- (d) охлаждение инкапсулированного раствора лекарственного средства с образованием капсулы с твердым раствором, содержащей авакопан.

[0074] Плавление среды-носителя достигают с применением стандартных методик в уровне техники. Температура плавления будет зависеть от отличительной характеристики среды-носителя. Типичные методики плавления включают печь прямого нагрева и смесительные баки с рубашкой. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до приблизительно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или более градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до от приблизительно 50°C до 85°C. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до приблизительно 50°C. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до приблизительно 60°C. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления среду-носитель на стадии (a) нагревают до приблизительно 80°C.

[0075] В некоторых вариантах осуществления стадия (a) предусматривает

- (i) нагревание по меньшей мере одного неионогенного поверхностно-активного

вещества, имеющего значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, с образованием расплавленного поверхностно-активного вещества;

(ii) нагревание по меньшей мере одного водорастворимого солюбилизатора с образованием расплавленного солюбилизатора и

(iii) объединение расплавленного солюбилизатора с расплавленным поверхностно-активным веществом с формированием расплавленной среды-носителя.

[0076] Как описано выше, плавление на стадии (a) можно проводить с применением стандартных методик нагрева, известных в уровне техники. Это также относится к стадиям (i) и (ii). В некоторых вариантах осуществления значения температуры нагрева на стадиях (i) и (ii) одинаковы. В некоторых вариантах осуществления значения температуры нагрева на стадиях (i) и (ii) различны.

[0077] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или более градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до от приблизительно 50°C до 85°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до от приблизительно 50°C до 70°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 50°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 60°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 80°C.

[0078] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или более градусов Цельсия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до от приблизительно 50°C до 90°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до от приблизительно 80°C до 85°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 50°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 60°C. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 70°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 80°C.

[0079] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до от приблизительно 50°C до 70°C и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до от приблизительно 80°C до 85°C. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, на стадии (i) нагревают до приблизительно 60°C и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор на стадии (ii) нагревают до приблизительно 80°C.

[0080] После выполнения стадий (i) и (ii) температура расплавленного солюбилизатора может быть отрегулирована до температуры в пределах допусков для оболочки капсулы. Например, допустимая температура оболочки желатиновой капсулы составляет приблизительно 65°C. Различные оболочки капсул могут выдерживать разные температуры, специалист в данной области легко определит подходящие температуры на основе используемой оболочки капсулы.

[0081] При контактировании расплавленного солюбилизатора и расплавленного поверхностно-активного вещества обычно применяют взбалтывание для обеспечения смешивания расплавленного поверхностно-активного вещества и расплавленного солюбилизатора. Обычно применяют перемешивание. Время взбалтывания/перемешивания будет варьироваться в зависимости от компонентов расплавленного поверхностно-активного вещества и расплавленного солюбилизатора, объема препарата и применяемых температур нагревания. В некоторых вариантах осуществления перемешивание проводят в течение 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2 или более часов. Взбалтывание можно проводить под вакуумом на протяжении этой стадии с дегазацией раствора.

[0082] Возвращаясь к стадии (b), при приведении расплавленной среды-носителя в контакт с авакопаном на этапе (b) лекарственное средство растворяется в нагретой среде-носителе. Растворение авакопана может быть достигнуто с помощью ряда методик, в том числе ожидания соответствующего промежутка времени или взбалтывания раствора для увеличения скорости растворения. В некоторых вариантах осуществления нагретую среду-носитель с авакопаном на стадии (b) взбалтывают путем перемешивания. Время перемешивания может составлять от одного до шести или более часов. В некоторых вариантах осуществления время перемешивания составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше часов. В некоторых вариантах осуществления время перемешивания составляет приблизительно 3,5 часа.

[0083] Инкапсуляцию раствора лекарственного средства осуществляют с применением известных в данной области методик. Одним из таких аппаратов, пригодных

для инкапсуляции, является наполнитель Shionogi F40. Специалисту в данной области будут известны дополнительные эквивалентные аппараты.

[0084] В уровне техники известен ряд способов охлаждения необходимого вещества. Охлаждение на указанной стадии (d) может включать пассивные действия, такие как обеспечение уравнивания раствора инкапсулированного лекарственного средства до комнатной температуры, или более активные стадии, такие как помещение раствора инкапсулированного лекарственного средства в охлаждаемую зону с увеличением скорости охлаждения.

[0085] Специалисту в данной области техники будет понятно, что нет необходимости выполнять каждую из вышеперечисленных стадий в указанном порядке для получения капсулы с твердым раствором, содержащей авакопан. Например, после растворения авакопана в нагретой среде-носителе (стадия (b)) с образованием лекарственной смеси эту лекарственную смесь можно охладить с образованием твердого раствора. Как обсуждалось выше, охлаждение может включать пассивные действия, такие как обеспечение уравнивания раствора инкапсулированного лекарственного средства до комнатной температуры, или более активные этапы, такие как помещение раствора инкапсулированного лекарственного средства в охлаждаемую зону с увеличением скорости охлаждения.

[0086] В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 30:70 до 65:35, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солубилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 30:70 до 65:35. В некоторых вариантах осуществления, где общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 35:65 до 65:35, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солубилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 35:65 до 65:35. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении от 45:55 до 55:45, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солубилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет от 45:55 до 55:45. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 50:50, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее

по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 50:50. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 40:60, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 40:60. В некоторых вариантах осуществления общая масса среды-носителя предусматривает, в соотношении приблизительно 30:70, по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее значение HLB, составляющее по меньшей мере 10, и по меньшей мере один водорастворимый солюбилизатор, имеющий температуру плавления 37°C или выше. В предпочтительном варианте осуществления соотношение макрогола-40-глицерингидроксистеарата и полиэтиленгликоля 4000 (PEG-4000) составляет 30:70.

IV. Примеры

[0087] Следующие примеры предложены для иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1. Клиническое исследование фазы 2

[0088] Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2, с тремя группами, с примерно 390 субъектами с гнойным гидраденитом от средней до тяжелой степени (балл по шкале Херли, соответствующий II или III стадии). Субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения 10 мг авакопана два раза в сутки, 30 мг авакопана два раза в сутки или плацебо в течение 12 недель. Другие системные способы лечения HS, в том числе лечение в отношении TNF- α , запрещены. Разрешена постоянная антибиотикотерапия доксициклином или миноциклином, как указано в протоколе. Для субъектов, получавших 10 мг или 30 мг два раза в сутки в течение слепого плацебо-контролируемого 12-недельного периода лечения, последует дополнительный 24-недельный период активного лечения, в течение которого они будут продолжать получать тот же режим дозирования, либо 10 мг, либо 30 мг авакопана два раза в сутки. Субъекты, принимавшие плацебо, завершившие слепой плацебо-контролируемый 12-недельный период, будут повторно рандомизированы в соотношении 1:1 для приема 10 мг или 30 мг авакопана два раза в сутки в течение 24-недельного периода активного лечения. В течение 24-недельного периода активного лечения назначение лечения по 10 мг или 30 мг два раза в сутки не будет раскрыто пациенту, исследовательскому персоналу в центре или спонсору. После этого за всеми субъектами будут наблюдать без исследуемого лекарственного средства в течение 8 недель, прежде чем они выйдут из исследования.

Исследовательские вмешательства/методология

[0089] Подходящие взрослые субъекты (в возрасте, составляющем по меньшей мере 18 лет) с гнойным гидраденитом от средней до тяжелой степени (балл по шкале Херли, соответствующий II или III стадии), как указано в критериях отбора, допускаются к участию в исследовании.

[0090] Субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 10 мг авакопана два раза в сутки, 30 мг авакопана два раза в сутки или соответствующего плацебо в течение 12 недель двойным слепым плацебо-контролируемым образом.

[0091] Для достижения баланса между группами лечения будет реализована схема стратифицированной рандомизации. Факторы стратификации и страты в пределах каждого фактора перечислены ниже. Подходящие субъекты будут рандомизированы с равным шансом (т. е. 1:1:1) в одну из трех групп лечения в каждой страте на основе нединамической схемы блокированной рандомизации на основе списка.

1. Стадия согласно баллу по шкале Херли ("II стадия" по сравнению с "III стадией"):

a. стадия II заболевания: один или несколько рецидивирующих абсцессов, далеко расположенных друг от друга, с образованием участков и рубцов, или

b. стадия III заболевания: множественные взаимосвязанные участки и абсцессы по всей площади с диффузным или почти диффузным поражением.

2. Сопутствующая антибиотикотерапия ("да" по сравнению с "нет"):

a. сопутствующее лечение доксициклином или миноциклином в качестве единственного разрешенного антибиотика для лечения HS, или

b. отсутствие сопутствующей терапии антибиотиками.

3. Лечение в отношении TNF- α ("ранее не получавшие лечение" по сравнению с "получавшими ранее лечение"):

a. ранее не получали лекарственное средство против TNF- α , такое как адалимумаб или инфликсимаб (не получали лечение лекарственным средством против TNF- α), или

b. ранее (но больше нет) получали лекарственное средство против TNF- α и

- завершили лечение в отношении TNF- α , но могут иметь рецидив, или
- имели непереносимость по отношению к лечению в отношении TNF- α , или
- ранее не отвечали или неадекватно отвечали на лечение в отношении TNF- α .

[0092] В страте 2a будет не более 20% субъектов.

[0093] Пригодные субъекты будут рандомизированы с равным шансом (т. е. 1:1:1) в одну из трех групп лечения в каждой страте на основе нединамической схемы блокированной рандомизации на основе списка.

1) Плацебо два раза в сутки.

2) Авакопан, 10 мг, два раза в сутки.

3) Авакопан, 30 мг, два раза в сутки.

[0094] Субъектов проверят в отношении соответствия требованиям в зависимости от стадии заболевания и состояния их здоровья. Период скрининга составит до 28 дней. Первичный анализ эффективности будет проведен, когда последний зарегистрированный

субъект завершит визит на неделе 12. После слепого 12-недельного периода лечения все субъекты продолжат дополнительное 24-недельное лечение либо 10 мг, либо 30 мг авакопана два раза в сутки. Назначение лечения по 10 мг или 30 мг два раза в сутки не будет раскрыто пациенту, исследовательскому персоналу в центре или спонсору. После этого за всеми субъектами будут в дальнейшем наблюдать в течение 8 недель.

[0095] Все субъекты будут посещать исследовательский центр в течение 28-дневного периода скрининга, и, если они соответствуют требованиям, в день 1 и на неделе 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 и 44 исследования. Исследуемое лекарственное средство будут выдавать в исследовательском центре, и субъекты будут принимать первую дозу исследуемого лекарственного средства, т. е. авакопана или соответствующего плацебо, в исследовательском центре. После первой дозы субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство два раза в сутки, что будет продолжаться в течение 12 недель (84 дней). После этого все субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство авакопан в течение 24 недель (168 дней), после чего за всеми субъектами будут в дальнейшем наблюдать в течение 8 недель (56 дней) без приема исследуемого медицинского препарата.

[0096] Субъектов будут исключать из исследования, когда будут завершены все процедуры визита на неделе 44 исследования.

[0097] Субъектов, у которых во время исследования возникнет обострение HS, будет лечить исследователь, что может включать максимум 1-недельный курс спасательной антибиотикотерапии доксициклином или миноциклином или внутривенных спасательных инъекций Kenalog[®] (триамцинолона ацетонид, 10 мг общий максимум на субъекта в течение периода не более 1 недели). Этим субъектам будет предложено остаться в исследовании и завершить все процедуры исследования, если это возможно. В течение этого времени субъекты могут продолжать получать исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкциями, если исследователь оценивает их как клинически осуществимые.

Исследуемое лекарственное средство, доза и способ введения

[0098] Субъекты исследования будут получать капсулы с активным авакопаном или плацебо в качестве исследуемого лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство состоит из твердых желатиновых капсул, содержащих 10 мг авакопана или плацебо, вводимых перорально. Флаконы и капсулы с авакопаном и плацебо будут идентичными по внешнему виду.

[0099] Субъектам будет предложено принимать 3 капсулы исследуемого лекарственного средства перорально с водой и предпочтительно с едой каждое утро и 3 капсулы с водой и предпочтительно с едой вечером примерно через 12 часов после утренней дозы, в соответствии с инструкциями. Исследуемое лекарственное средство будут принимать непрерывно в течение 36 недель (252 дней).

[0100] Схема исследования показана на фиг. 1.

Основные цели

[0101] Основные цели этого клинического исследования предусматривают приведенные ниже.

1. Оценка эффективности авакопана по сравнению с плацебо у субъектов с гнойным гидраденитом (HS) II или III стадии согласно баллу по шкале Херли на основе достижения субъектами клинического ответа в отношении гнойного гидраденита (HiSCR) после 12 недель лечения. HiSCR определяют как уменьшение количества абсцессов и воспалительных узелков (AN) на по меньшей мере 50% с отсутствием увеличения количества абсцессов и отсутствием увеличения количества дренирующих фистул на неделе 12 относительно исходного уровня.

2. Оценка безопасности авакопана по сравнению с плацебо у этих субъектов на основе частоты возникновения побочных явлений, изменений лабораторных параметров по сравнению с исходным уровнем и основных показателей жизнедеятельности.

Второстепенные цели

[0102] Второстепенные цели этого исследования предусматривают приведенное ниже.

1. Оценка эффективности авакопана по сравнению с плацебо у этих субъектов предусматривает

- a. HiSCR: доля субъектов, достигших HiSCR к каждому моменту времени;
- b. общую оценку субъектом кожной боли по числовой шкале оценки (NRS);
- c. оценку по модифицированной шкале Сарториуса и
- d. достижение количества AN, равного 0, 1 или 2.

2. Оценка результатов, о которых сообщают субъекты, включая изменения качества жизни, связанные со здоровьем, на основе краткой формы 36 версии 2 (SF-36 ver. 2), EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L), индекса качества жизни с гнойным гидраденитом (HiSQOL), дерматологического индекса качества жизни (DLQI) и опросника снижения продуктивности работы и активности: конкретная проблема со здоровьем (WPAI:SHP) при применении авакопана по сравнению с плацебо.

3. Оценка фармакокинетического профиля авакопана у пациентов с HS.

4. Оценка безопасности и эффективности лечения авакопаном с дня 1 в каждый момент времени до недели 44 у субъектов с HS.

5. Оценка эффективности авакопана по сравнению с плацебо у этих субъектов предусматривает

a. оценку по шкале Сарториуса, оценку по международной системе оценки серьезности HS (IHS4), общую оценку врача при гнойном гидрадените (HS-PGA);

b. долю субъектов, у которых наблюдали обострение, у которых наблюдали потерю ответа в течение периода 2, которые получали пероральную спасательную антибиотикотерапию или вмешательство в отношении поражения, и которые получали запрещенную обезболивающую терапию опиоидами, и

c. продолжительность обострения в днях.

6. Оценка медико-экономической информации.

Исследуемые средства лечения

[0103] Лечение для каждой группы показано в таблице 1.

[0104] Период лечения составляет 36 недель (252 дня), после чего следует 8-недельный (56 дней) период последующего наблюдения без приема исследуемого медицинского препарата. Субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения плацебо, 10 мг авакопана или 30 мг авакопана b.i.d. для слепого плацебо-контролируемого лечения в течение первых 12 недель. Субъекты, рандомизированные для приема 10 мг и 30 мг авакопана, продолжат прием лекарственного средства в том же режиме в течение последующих 24 недель периода активного лечения лекарственным средством. Субъекты, рандомизированные в группу плацебо в течение первых 12 недель, будут повторно рандомизированы для получения 10 мг или 30 мг авакопана b.i.d. в течение 24-недельного периода активного лечения лекарственным средством. Наборы лекарственных средств, специфичные для группы исследуемого лечения, будут выдавать во время соответствующих визитов при исследовании.

Таблица 1. Лечение авакопаном/плацебо для двух исследуемых групп

	12-недельное контролируемое лечение	плацебо-	24-недельное активное лечение лекарственным средством
Группа А Плацебо	Набор № 1		Повторно рандомизировали 50% для набора № 2 50% для набора № 3
Группа В 10 мг авакопана	Набор № 2		Набор № 2
Группа С 30 мг авакопана	Набор № 3		Набор № 3

Ход исследования

[0105] Субъектов проверят в отношении соответствия требованиям в зависимости от стадии заболевания и состояния их здоровья. Период скрининга составит до 28 дней. Первичный анализ эффективности может быть проведен, когда последний зарегистрированный субъект завершит визит на неделе 12. После слепого плацебо-контролируемого 12-недельного периода лечения все субъекты продолжат 24-недельное активное лечение по 10 мг авакопана два раза в сутки или по 30 мг авакопана два раза в сутки. После недели 36 за всеми субъектами будут в дальнейшем наблюдать в течение 8 недель без приема исследуемого медицинского препарата

[0106] Все субъекты будут посещать исследовательский центр в течение 28-дневного периода скрининга, и, если они соответствуют требованиям, в день 1 и на неделе 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 и 44 исследования. Исследуемое лекарственное средство будут выдавать в исследовательском центре, и субъекты будут принимать первую дозу исследуемого лекарственного средства, т. е. авакопана или соответствующего плацебо, в

исследовательском центре. Предпочтительно, чтобы в дни визитов субъекты принимали свою дозу на месте. После первой дозы субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство два раза в сутки, что будет продолжаться в течение 12 недель (84 дней). После этого все субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство авакопан в течение 24 недель (168 дней), после чего за ними будут в дальнейшем наблюдать в течение 8 недель (56 дней) без приема исследуемого лекарственного средства.

[0107] Субъекты выйдут из исследования, когда будут завершены все процедуры визита на неделе 44 исследования.

[0108] Субъектов, у которых во время исследования возникнет обострение HS, будет лечить исследователь, что может включать максимум 1-недельный курс спасательной антибиотикотерапии доксициклином или миноциклином или внутривенных спасательных инъекций Kenalog® (триамцинолона ацетонид, 10 мг общий максимум на субъекта в течение периода не более 1 недели). Этим субъектам будет предложено остаться в исследовании и завершить все процедуры исследования, если это возможно. В течение этого времени субъекты могут продолжать получать исследуемое лекарственное средство, если исследователь сочтет это клинически возможным.

Характеристики продукта

[0109] Исследуемое лекарственное средство состоит из твердых желатиновых капсул, содержащих 10 мг авакопана или плацебо, вводимых перорально. Флаконы и капсулы с авакопаном и плацебо будут идентичными по внешнему виду. Капсулы изготавливают в соответствии с действующей надлежащей производственной практикой.

Дозы и режимы

[0110] Субъектам будет предложено принимать 3 капсулы исследуемого лекарственного средства перорально с водой и предпочтительно с едой каждое утро и 3 капсулы с водой и предпочтительно с едой вечером примерно через 12 часов после утренней дозы, в соответствии с инструкциями. Исследуемое лекарственное средство будут принимать непрерывно в течение 36 недель (252 дней).

[0111] Субъектов попросят приносить все флаконы с исследуемым лекарственным средством, пустые или нет, в исследовательский центр при каждом исследовательском визите для учета исследуемого лекарственного средства.

[0112] Если субъект пропускает дозу, пропущенную дозу следует принять как можно скорее. Если приближается время приема следующей дозы (в пределах 3 часов), пропущенную дозу принимать не следует и следующую дозу следует принять в обычное время.

[0113] В дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения фармакокинетических характеристик, если это применимо к этому визиту.

Исследовательские процедуры

День 1 исследования

[0114] Если соответствует требованиям для исследования, то субъект посетит исследовательский центр в день 1. Перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства будут выполнены следующие процедуры:

- стратификация и рандомизация в системе IRT;
- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования и теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста);
- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узлов, абсцессов, фистул и рубцов HS, а также стадия HS согласно баллу по шкале Херли;
- соблюдение ежедневной записи кожных болей в дневниках будет проверено и при необходимости будут приняты корректирующие меры;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- будет проверено соблюдение ежедневной записи кожной боли в ежедневный дневник, начиная с недели 1 до дня 1, и при необходимости будет проведено переобучение;
- любые побочные явления до лечения (с момента визита для скрининга) будут зарегистрированы.

[0115] После этого будут выполнены следующие процедуры:

- исследуемое лекарственное средство будет предоставлено субъекту с инструкциями по дозированию;
- субъекту будет предложено принять первую дозу исследуемого лекарственного средства в исследовательском центре;
- время дозирования исследуемого лекарственного средства будет зарегистрировано;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;
- любые побочные явления после дозирования будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

— записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

— прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 2;

— хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

— принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

— продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 2 исследования (день 15)

[0116] Исследовательский визит недели 2 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- будут взяты образцы крови для отправки в центральную лабораторию для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узлов, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будет проверено соблюдение ежедневной записи кожной боли и дозирования лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;
- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;
- флакон с исследуемым лекарственным средством будет проверен, чтобы убедиться, что субъект принимает исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкцией;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

- записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

- прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 4;

- хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

- принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

- продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 4 исследования (день 29)

[0117] Исследовательский визит недели 4 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;

- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;

- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;

- будет проверено соблюдение ежедневной записи кожной боли и дозирования исследуемого лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;

- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;

- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;

- исследователь заполнит HS-PGA;

- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;

- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенному флакону исследуемого лекарственного средства;

- будет выдано исследуемое лекарственное средство;

- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;

- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

- записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

- прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 8;

- хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

- принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

- продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 8 исследования (день 57)

[0118] Исследовательский визит недели 8 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;

- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;

- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;

- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узлов, абсцессов, фистул и рубцов HS;

- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли и дозирования

исследуемого лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;

- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- будет осуществлен учет лекарственного средства, флакон с исследуемым лекарственным средством будет проверен, чтобы убедиться, что субъект принимает исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкцией;

• любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

— записывать тяжесть кожной боли и прием исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

— прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 12;

— хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

— принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

— продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 12 исследования (день 85)

[0119] Исследовательский визит недели 12 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;
- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;
- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного

средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;
- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенному флакону исследуемого лекарственного средства;
- будет выдано исследуемое лекарственное средство; примечание: во время этого визита субъекты, которые были распределены в группу плацебо, будут повторно рандомизированы для приема 10 мг или 30 мг авакопана два раза в сутки;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;
- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомним:

— записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

— прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 16;

— хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

— принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

— продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 16 исследования (день 113)

[0120] Исследовательский визит недели 16 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление

сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;

- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;

- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;

- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли и дозирования исследуемого лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;

- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;

- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;

- исследователь заполнит HS-PGA;

- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;

- будет осуществлен учет лекарственного средства, флакон с исследуемым лекарственным средством будет проверен, чтобы убедиться, что субъект принимает исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкцией;

- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;

- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

- записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

- прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 20;

- хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

- принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

- продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как

обычно.

Неделя 20 исследования (день 141)

[0121] Исследовательский визит недели 20 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;
- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;
- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;
- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узлов, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенному флакону исследуемого лекарственного средства;
- будет выдано исследуемое лекарственное средство;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;
- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:
 - записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;
 - прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 24;
 - хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;
 - принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни

исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

— продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 24 исследования (день 169)

[0122] Исследовательский визит недели 24 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будет осуществлен учет лекарственного средства, флакон с исследуемым лекарственным средством будет проверен, чтобы убедиться, что субъект принимает исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкцией;

- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;

- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

— записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

— прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 28;

— хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

— принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

— продолжать принимать все сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 28 исследования (день 197)

[0123] Исследовательский визит недели 28 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;

- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление)

сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;

- если субъект еще не принял утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в этот день, субъекту будет предложено принять дозу;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;

- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;

- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли и дозирования исследуемого лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;

- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;

- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;

- исследователь заполнит HS-PGA;

- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенному флакону исследуемого лекарственного средства;

- будет выдано исследуемое лекарственное средство;

- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;

- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

- записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

- прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 32;

- хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

- принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

- продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 32 исследования (день 225)

[0124] Исследовательский визит недели 32 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будет осуществлен учет лекарственного средства, флакон с исследуемым лекарственным средством будет проверен, чтобы убедиться, что субъект принимает исследуемое лекарственное средство в соответствии с инструкцией;

- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы;

- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомнят:

- записывать тяжесть кожной боли и дозирование исследуемого лекарственного средства в ежедневный дневник;

- прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 36;

- хранить исследуемое лекарственное средство в прохладном и сухом месте в соответствии с инструкциями на этикетке в течение всего периода исследования;

- принимать исследуемое лекарственное средство согласно инструкции; в дни исследовательских визитов желательно, чтобы субъекты принимали утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства на месте после сбора образцов для определения РК, если это применимо к этому визиту, и

- продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 36 исследования (день 253)

[0125] Исследовательский визит недели 36 должен состояться в течение ± 2 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;

- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;

- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования, теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;

- будут зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого

лекарственного средства перед сбором образца для определения РК;

- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будет проверено соблюдение ежедневной записи боли и дозирования исследуемого лекарственного средства в дневниках и при необходимости будет проведено переобучение;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;
- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;
- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенному флакону(-ам) исследуемого лекарственного средства;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;
- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования будут завершены, испытуемому напомним:
 - записывать тяжесть кожной боли в ежедневный дневник;
 - прийти в исследовательский центр для исследовательского визита на неделе 44,
- и
 - продолжать принимать все другие сопутствующие медицинские препараты, как обычно.

Неделя 44 исследования (день 309)

[0126] Исследовательский визит недели 44 (последующее наблюдение) должен состояться в течение ± 4 дней от запланированной даты. Во время этого визита будут выполнены следующие процедуры исследования:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- будут взяты образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;
- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узелков, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса;

- будет рассчитана оценка по шкале IHS4;
- исследователь заполнит HS-PGA;
- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL;
- будет собран заполненный ежедневный дневник;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;
- любые побочные явления будут зарегистрированы;
- после того, как все процедуры исследования были завершены, субъект выйдет из исследования.

Визит досрочного завершения

[0127] Если субъект будет досрочно исключен из исследования, должны быть выполнены следующие завершающие процедуры когда это возможно:

- медицинское обследование, в том числе массы тела;
- основные показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление сидя, частота сердечных сокращений) после по меньшей мере 3 минут отдыха;
- образцы крови для биохимического анализа сыворотки крови, гематологического исследования и теста на беременность по сыворотке крови (у женщин детородного возраста), и измерений РК; дата и время сбора образца для определения РК будут зарегистрированы;
- будет собран образец мочи для анализа мочи;
- будет зафиксировано анатомическое расположение и количество воспалительных узлов, абсцессов, фистул и рубцов HS;
- будут собраны пункты для оценки по модифицированной шкале Сарториуса, если предыдущий визит, во время которого была сделана эта оценка, был более чем за 2 недели до этого;
- испытуемым будет предложено заполнить формы SF-36 вер. 2, EQ-5D-5L и индекса HiSQOL, если предыдущий визит, во время которого были сделаны эти оценки, был более чем за 2 недели до этого;
- исследователь заполнит HS-PGA, если предыдущий визит, во время которого были сделаны эти оценки, был более чем за 2 недели до этого;
- учет лекарственного средства будет осуществлен по возвращенным флаконам исследуемого лекарственного средства;
- будет собран заполненный ежедневный дневник;
- любые изменения в сопутствующем приеме медицинского препарата будут зарегистрированы, в том числе прием алкоголя, употребление наркотиков в рекреационных целях, безрецептурных медицинских препаратов, травяных сборов или специальных рационов;

- любые побочные явления будут зарегистрированы.

ОЦЕНКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка расположения и степени проявления гнойного гидраденита

[0128] Расположение и степень HS будут оценивать путем записи анатомического расположения(-ий) заболевания, а также количества воспалительных узелков HS, абсцессов, фистул и рубцов в каждом из расположений в EDC. Все исследователи, проводящие исследование, получают и пройдут специальное обучение для оценки поражений HS. Один и тот же исследователь должен оценивать поражения при каждом посещении для обеспечения единообразия. Если это невозможно, оценку должен провести обученный резервный исследователь на месте.

[0129] Информация о местоположении и степени поражения HS будет использована для определения стадии согласно баллу по шкале Херли, а также для расчета HiSCR при визитах после определения исходного уровня. HiSCR будет рассчитан программно в EDC.

Оценка по модифицированной шкале Сарториуса

[0130] Двенадцать областей тела будут оценены для расчета оценки по модифицированной шкале Сарториуса:

- левая и правая подмышечные впадины,
- левая и правая подгрудные области,
- межгрудная область,
- левая и правая ягодицы,
- левая и правая пахово-бедренные складки,
- перианальная область и область промежности и
- другие (указать).

[0131] Оценка в 4 балла указывает на наименее тяжелую степень заболевания, а более высокие баллы указывают на более тяжелую степень заболевания. В баллах нет верхнего предела (Sartorius et al, 2003).

[0132] Наличие узелков, абсцессов, фистул, рубцов и других признаков будет зарегистрировано в EDC. Также будет зарегистрировано самое длинное расстояние между двумя поражениями и то, отделены ли поражения нормальной кожей.

Международная система оценки серьезности гнойного гидраденита

[0133] Оценку по международной системе оценки серьезности гнойного гидраденита (IHS4) легко рассчитать и подтвердить с использованием существующих результатов, полученных врачом, таких как HS-PGA, классификация по Херли, MSS или классификация экспертного мнения и оценка результата сообщаемого пациентом (DLQI). Оценка по IHS4 (баллы)=(количество узелков умноженное на 1) + (количество абсцессов умноженное на 2) + [количество дренирующих туннелей (фистул/пазух) умноженное на 4]. Оценка в 3 балла или менее означают легкую форму HS, 4-10 баллов означает умеренную форму HS, и 11 баллов и выше означает тяжелую форму HS.

Общая оценка врача при гнойном гидрадените (HS-PGA)

[0134] HS-PGA представляет собой порядковую шкалу, специфичную для HS, которая классифицирует пациентов на явную, минимальную, легкую, среднюю, тяжелую или очень тяжелую формы заболевания, и она была успешно использована в фазе 2 интервенционного клинического испытания. Недавно разработанная шестистадийная PGA была определена следующим образом (Kimball et al, 2012):

- явная: без воспалительных или невоспалительных узелков;
- минимальная: только наличие невоспалительных узелков;
- легкая: менее 5 воспалительных узелков или 1 абсцесс или дренирующая фистула и отсутствие воспалительных узелков;
- средняя: менее 5 воспалительных узелков или один абсцесс или одна дренирующая фистула и один или несколько воспалительных узелков или 2-5 абсцессов или дренирующих фистул и менее десяти воспалительных узелков;
- тяжелая: 2-5 абсцессов или дренирующих фистул и десять или более воспалительных узелков;
- очень тяжелая: более 5 абсцессов или дренирующих фистул.

Общая оценка кожной боли

[0135] Субъекты будут записывать максимальную тяжесть боли по числовой оценочной шкале от 0 (отсутствие кожной боли) до 10 (кожная боль настолько сильная, насколько это можно представить) в ежедневный дневник с одной недели до дня 1 до визита на неделе 44.

[0136] Среднее недельное значение боли максимальной интенсивности будет рассчитано программно.

Оценки качества жизни, связанного со здоровьем

[0137] Средства для измерения SF-36 вер. 2 и EQ-5D-5L являются широко признанными общими инструментами, не специфическими для конкретного заболевания, для измерения изменений качества жизни субъектов, связанного со здоровьем. Формы для этих средств для измерения будут заполнять субъекты исследования для измерения изменений качества жизни, связанного со здоровьем, от исходного значения. По возможности для неанглоязычных субъектов будут использованы проверенные переводы.

[0138] Индекс HiSQOL был разработан как специфичное для HS средство для измерения в отношении измерения влияния HS на качество жизни субъектов.

[0139] Исследовательский персонал будет содействовать заполнению субъектами опросников о качестве жизни, но не будет заполнять формы для субъектов. Администратор установит взаимопонимание с субъектом, подчеркнет важность заполнения формы и поможет ответить на вопросы и решить проблемы. Опросники должны быть заполнены субъектами до встречи с исследователем во время визита.

Фармакокинетические оценки и анализ

[0140] Будут определены концентрации авакопана (и метаболитов). Дата и время приема последней дозы исследуемого лекарственного средства перед сбором образцов должны быть зарегистрированы в системе EDC. Дата и время сбора образцов для

определения РК также должны быть зарегистрированы.

[0141] Общие концентрации авакопана (и метаболитов) в плазме крови будут определять с применением проверенных аналитических способов.

[0142] Индивидуальные концентрации авакопана и значимых метаболитов в плазме крови будут перечислены, нанесены на график и обобщены описательно и графически. Анализ РК может быть выполнен только в подгруппе субъектов. По возможности будут определены следующие параметры:

C_{\max} максимальная концентрация в плазме крови;

T_{\max} время максимальной концентрации в плазме крови;

$AUC_{0-6\text{ ч}}$ площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от момента времени 0 до часа 6 в день 1;

C_{\min} концентрации в плазме крови минимального уровня при визитах после дня 1.

[0143] Также может быть оценена взаимосвязь между параметрами РК (например, C_{\min}) и конечными критериями эффективности, такими как HiSCR.

Пример 2. Подытоживание основных результатов исследования фазы II

[0144] В ходе фазы II клинического исследования AURORA 398 пациентов были рандомизированы в одну из трех групп лечения. Исследуемая популяция включала пациентов со средней формой HS (II стадия согласно баллу по шкале Херли) или тяжелой формой HS (III стадия согласно баллу по шкале Херли), которые были равномерно стратифицированы по группам лечения. Основной конечной точкой доли всех пациентов (как со средней II стадией согласно баллу по шкале Херли, так и с тяжелой III стадией согласно баллу по шкале Херли), достигших клинического ответа в отношении гнойного гидраденита (HiSCR), как оценено по сравнению режимов дозирования авакопана 10 мг два раза в сутки (BID) и 30 мг BID с плацебо после 12 недель лечения в комбинированной исследуемой популяции не был достигнут со статистической значимостью ни на одном уровне дозы, хотя числовое улучшение было отмечено при дозе 30 мг BID. Важно отметить, что авакопан 30 мг BID продемонстрировал статистически значимый более высокий ответ, чем плацебо, в предварительно определенной популяции пациентов с HS III (тяжелой) стадии согласно баллу по шкале Херли в исследовании. Компания планирует перевести авакопан в фазу III разработки для лечения тяжелой формы HS.

Таблица 2. Результаты клинического ответа в отношении гнойного гидраденита (HiSCR)

	Плацебо		Авакопан, 10 мг BID		Авакопан, 30 мг BID		
	n/N (%)	n/N (%)	Δ %	(95% CI)	n/N (%)	Δ %	(95% CI)
Общее количество	40/130 (30,8)	30/134 (22,4)	-8,2	(-18,7, 2,4)	47/134 (35,1)	4,4	(-6,9, 15,5)

II стадия	30/85	18/84 (21,4)	-13,8	(-26,8, -	27/87 (31,0)	-4,3	(-18,1,
согласно	(35,3)			0,2)			9,6)

баллу по

шкале

Херли

III стадия	10/45	12/50 (24,0)	1,8	(-15,3, 20/47 (42,6)	20,3*	(1,6,
согласно	(22,2)			18,3)		37,9)

баллу по

шкале

Херли

*p=0,0349

[0145] Стабильность эффекта с применением авакопана была отмечена у пациентов, характеризующихся баллом по шкале Херли, соответствующим III стадии, по всем вторичным критериям, оцененным на сегодняшний день. Положительное снижение при применении авакопана наблюдали в оценке по международной шкале тяжести HS (IHS4), также как и уменьшение в количестве AN (абсцессов и воспалительных узелков), дренирующих фистул и количества абсцессов на неделе 12 (общий % изменения от исходного уровня до недели 12) по сравнению с плацебо.

[0146] Авакопан продемонстрировал положительный профиль безопасности. Побочные явления, возникающие во время лечения (TEAE) всех типов, наблюдали реже в группах авакопана (48,5%), чем в плацебо (55%). Большинство TEAE были связаны с лежащим в основе HS и были от легких до умеренных. Серьезные TEAE наблюдали у 2,3% пациентов, получавших плацебо, по сравнению с 1,5% пациентов, принимавших авакопан.

О гнойном гидрадените и исследование AURORA

[0147] Гнойный гидраденит (HS), также известный как инверсное акне, представляет собой хроническое инвалидизирующее аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующими болезненными узелками, нарывами и абсцессами.

[0148] В ходе фазы II клинического исследования AURORA 398 пациентов с от средней до тяжелой формами HS были рандомизированы в одну из трех групп лечения. При основной конечной точке оценивали режим дозирования авакопана 10 мг BID и 30 мг BID по сравнению с плацебо через 12 недель лечения с использованием шкалы HiSCR. Ответ по HiSCR определяют как уменьшение количества воспалительных поражений на $\geq 50\%$ (абсцессы+воспалительные узелки) и отсутствие увеличения числа абсцессов или дренирующих фистул по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки предусматривают процентное улучшение к неделе 12 между группами, снижение IHS4 (международная система оценки тяжести гнойного гидраденита) по сравнению с

исходным уровнем и другие подтвержденные вторичные измерения.

[0149] После 12-недельного периода двойного слепого лечения исследование останется слепым. Пациенты, принимавшие плацебо, были повторно рандомизированы в группу с дозой 10 мг авакопана BID или 30 мг авакопана BID в течение дополнительных 24 недель; пациенты, получавшие авакопан, продолжали получать ту же дозу (либо 10 мг BID, либо 30 мг BID) в течение дополнительных 24 недель. Пациентов будут наблюдать в течение дополнительных 44 недель для оценки безопасности и эффективности.

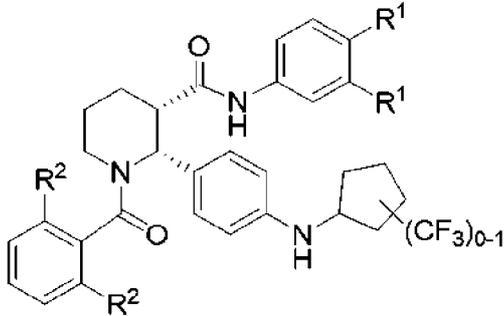
[0150] Избирательное ингибирование авакопаном только C5aR оставляет полезный путь C5a посредством нормально функционирующего рецептора C5L2.

Пример 3. Авакопан неожиданно эффективен у пациентов с HS III стадии.

[0151] Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. В дополнение, каждая ссылка, представленная в данном документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте в той степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально включена посредством ссылки. Если существует конфликт между настоящей заявкой и ссылкой, представленной в данном документе, настоящая заявка будет преобладать.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кожного воспалительного заболевания, обусловленного изменением уровня нейтрофилов, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I,



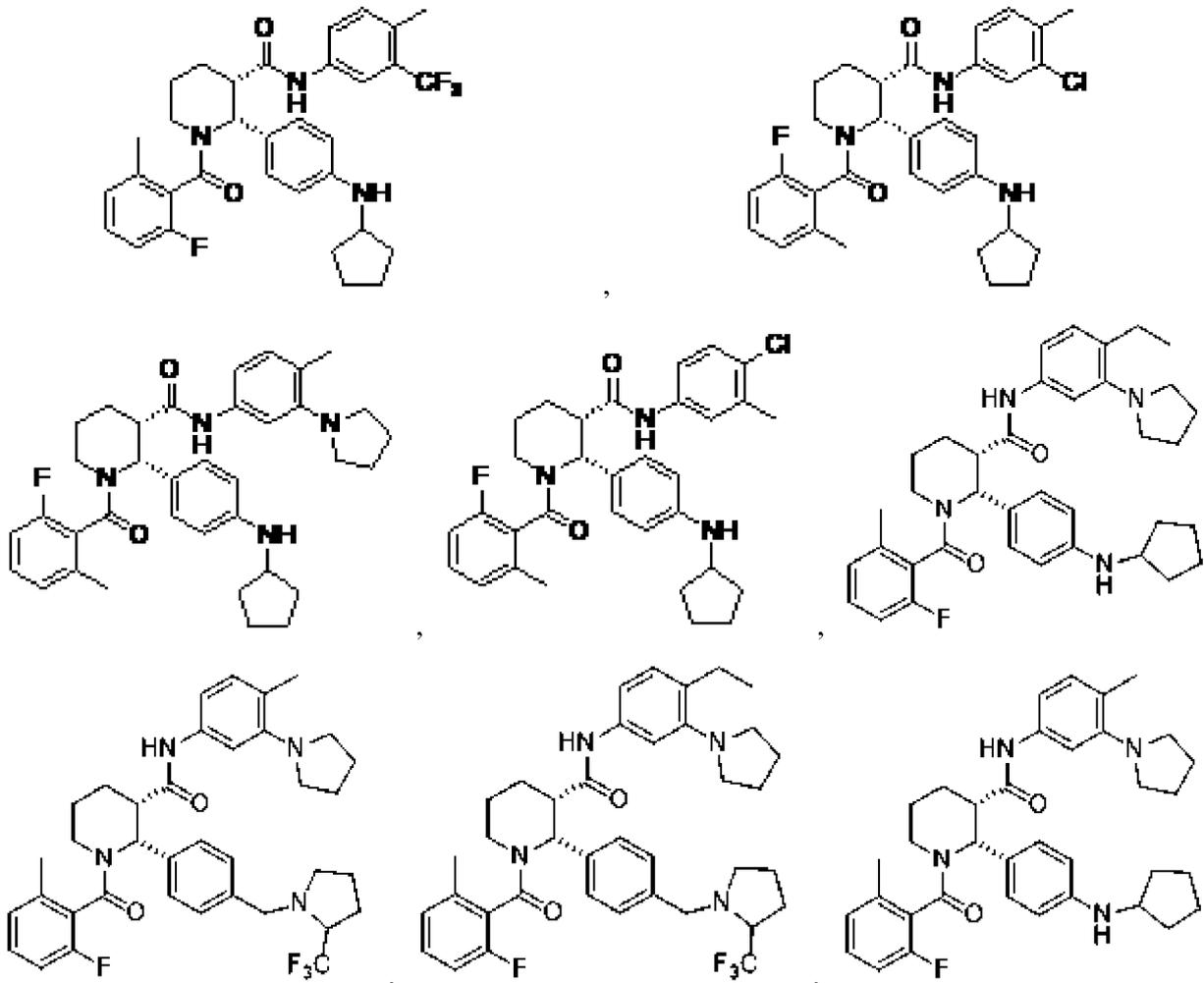
(I),

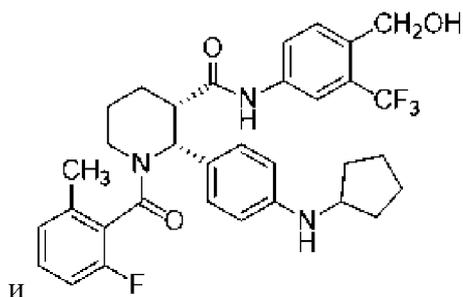
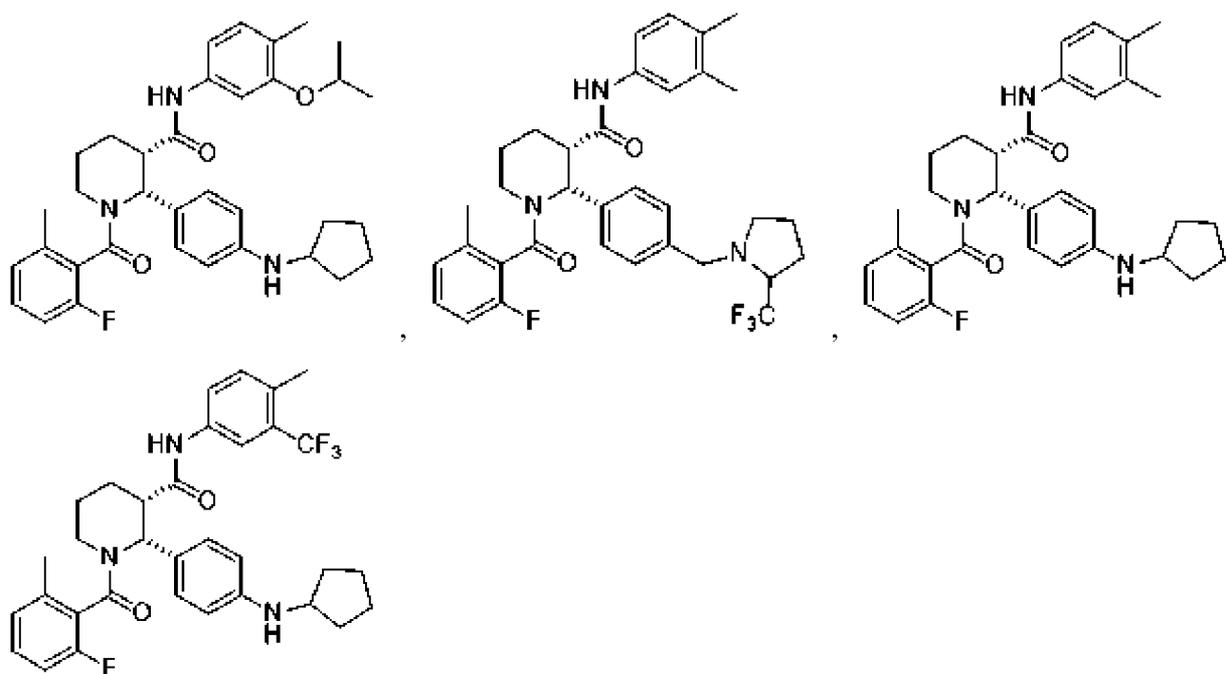
или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг или 30 мг соединения два раза в сутки, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , Cl , 1-пирролидина, $-O-CH(CH_3)_2$ и CH_2OH ; и

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 и F .

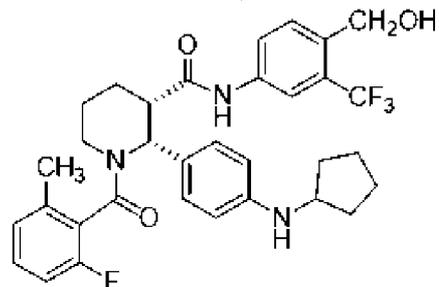
2. Способ по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из





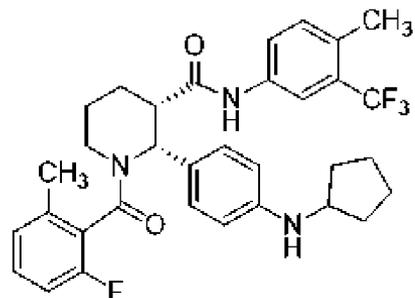
или их фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п. 1, где соединение представляет собой авакопан, имеющий формулу



или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где кожное воспалительное заболевание,

обусловленное изменением уровня нейтрофилов, выбрано из группы состоящей из гнойного гидраденита (HS), синдрома Свита (SS), гангренозной пиодермии (PG), PAPA (гнойный артрит, PG и акне), PASH (PG, акне и гнойный гидраденит), субкорреального пустулеза, дерматоза (SPD), PAPASH (гнойный артрит, акне, PG и гнойный гидраденит), стойкой возвышающейся эритемы (EED), нейтрофильного панникулита, синдрома приобретенного буллезного эпидермолиза; ревматоидного нейтрофильного дерматита, семейной средиземноморской лихорадки, эритемы, синдрома Шницлера, синдрома кишечного-ассоциированного дерматоза-артрита (BADAS), SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеоит), ассоциированных с криопирином расстройств и подагры.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где кожное воспалительное заболевание, обусловленное изменением уровня нейтрофилов, представляет собой гнойный гидраденит (HS).

7. Способ по любому из пп. 1-6, где субъект получает 30 мг соединения два раза в сутки.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где у субъекта был диагностирован HS, и он характеризуется баллом по шкале Херли, соответствующим II или III стадии.

9. Способ по любому из пп. 1-6, где у субъекта был диагностирован HS, и он характеризуется баллом по шкале Херли, соответствующим III стадии.

10. Способ по п. 6, где у указанного субъекта был диагностирован HS, он характеризуется баллом по шкале Херли, соответствующим III стадии, и получает 30 мг соединения два раза в сутки.

11. Способ по любому из пп. 1-6, где субъект получает 10 мг соединения два раза в сутки.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект получает лечение в течение 12 недель.

13. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект получает лечение в течение 26 недель.

14. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект получает лечение в течение 52 недель.

15. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект получает постоянное лечение.

По доверенности



Продолжительность	≤ 28 дней	84 дня (12 недель)	168 дня (24 недель)	56 дня (8 недель)
Визиты при исследовании	Один или несколько визитов для завершения процедур скрининга	День 1 и недели 2, 4, 8 и 12	Недели 16, 20, 24, 28, 32, 36	Неделя 44

ФИГ. 1